

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/JP 99/07397

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

99/7397

28.12.99

REC'D 29 FEB 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年12月 8日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第348564号

出願人

Applicant(s):

日本曹達株式会社

09/869458

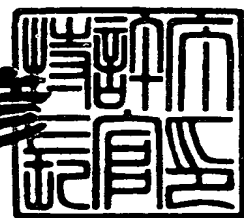
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3005051

【書類名】 特許願

【整理番号】 99YM56

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 69/734

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
社 二本木工場内

【氏名】 寒河江 隆浩

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
社 二本木工場内

【氏名】 川原 典明

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
社 二本木工場内

【氏名】 山崎 悟

【特許出願人】

【識別番号】 000004307

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108419

【弁理士】

【氏名又は名称】 大石 治仁

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第298257号

【出願日】 平成11年10月20日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 084000

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9714964

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

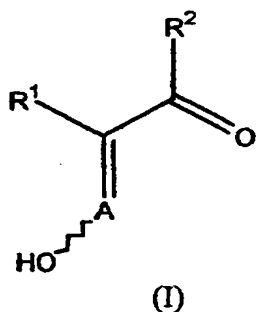
【発明の名称】 α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物及び α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物の立体選択的O-アルキル化反応

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



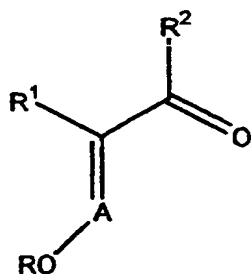
〔式中、 R^1 は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。〕

R^2 は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル基、水酸基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、アミノ基、 NHr^1 (r^1 は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、 Nr^2r^3 (r^2 及び r^3 はそれぞれ独立して、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表し、 R^1 、 R^2 は一緒になって結合して環を形成してもよい。

A は CH 又は N を表す。〕

で表される化合物を O-アルキル化する工程を有する、一般式 (I I - 1)

【化 2】



(II-1)

(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表し、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

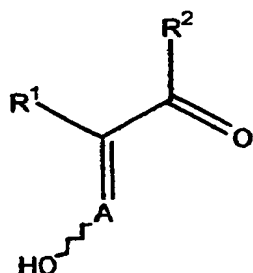
前記一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及び塩基としてリチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の存在下に、水溶液中における塩基濃度を10重量%以下に保持しながら、前記一般式(I)で表される化合物にアルキル化剤を作用させる工程を有する

前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法。

【請求項 2】

一般式(I)

【化 3】

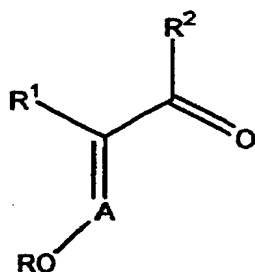


(I)

(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する一般式(II-1)

【化 4】



(II-1)

(式中、 R^1 、 R^2 、A 及び R は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

前記一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含む有機溶媒及び水からなる 2 層系混合溶媒中に、リチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の水溶液と、前記一般式 (I) で表される化合物の有機溶媒溶液とを同時に滴下する工程を有する、前記一般式 (II-1) で表される化合物の製造方法。

【請求項 3】

前記一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、水層中における塩基濃度を 10 重量%以下に保持しながら、前記一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化する工程である、

請求項 2 記載の前記一般式 (II-1) で表される化合物の製造方法。

【請求項 4】

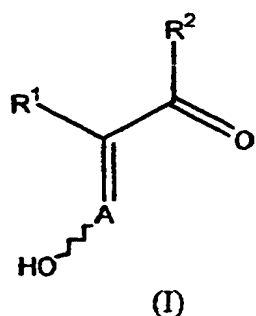
前記一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、水層中における塩基濃度を 6 重量%以下に保持しながら、前記一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化する工程である、

請求項 1 又は請求項 2 に記載の前記一般式 (II-1) で表される化合物の製造方法。

【請求項 5】

一般式 (I)

【化 5】



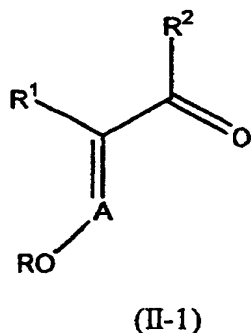
〔式中、 R^1 は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。

R^2 は、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～8 のシクロアルキル基、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、アミノ基、 NHr^1 (r^1 は、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、 Nr^2r^3 (r^2 及び r^3 はそれぞれ独立して、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表し、 R^1 、 R^2 は一緒になって結合して環を形成してもよい。

A は CH 又は N を表す。〕

で表される化合物を O-アルキル化する工程を有する、一般式 (I I - 1)

【化 6】



(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表し、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

前記一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含有する有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中に、前記一般式(I)で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩の水溶液を滴下する工程を有する、

前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法。

【請求項6】

前記一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、水層中の、前記一般式(I)で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩濃度を10重量%以下に保持しながら、前記一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化する工程である、

請求項5に記載の前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法。

【請求項7】

前記相間移動触媒として、4級アンモニウム塩を用いる、

請求項1～請求項6のいずれかに記載の前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法。

【請求項8】

前記相間移動触媒として、4級アンモニウムヒドロキサイドを用いる、

請求項1～請求項6のいずれかに記載の前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法。

【請求項9】

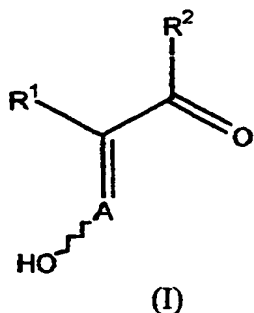
前記塩基として、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを用いる、

請求項1～請求項6のいずれかに記載の前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法。

【請求項10】

一般式(I)

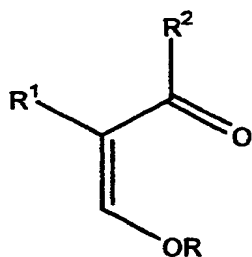
【化 7】



(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する、一般式 (I I - 2)

【化 8】



(式中、 R^1 、 R^2 、A及びRは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

前記一般式 (I) で表される化合物をO-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及び水酸化リチウム又は炭酸リチウムの存在下に、前記一般式 (I) で表される化合物にアルキル化剤を作用させる工程を有する、

前記一般式 (I I - 2) で表される化合物の製造方法。

【請求項 1 1】

前記一般式 (I) で表される化合物をO-アルキル化する工程は、水層中の水酸化リチウム又は炭酸リチウムの濃度を5重量%以上に保持しながら、前記一般式 (I) で表される化合物をO-アルキル化する工程である、

請求項 1 0 記載の前記一般式 (I I - 2) で表される化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、農薬・医薬の製造中間体として有用な α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物及び α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物の立体選択的な O -アルキル化反応に関する。

【0002】

【従来の技術】

農薬や医薬品として有用な薬理活性を示す化合物は、空間的に特定の立体配置を有する場合が多い。例えば、 α -アルコキシメチレンカルボニル又は α -アルコキシイミノカルボニル化合物には、分子内の二重結合に由来する Z 異性体と E 異性体とが存在しうが、農園芸用殺菌剤又は農園芸用殺虫剤として有用である化合物は E 異性体である（例えば、特開平9-176136号公報参照）。

【0003】

ところで、かかる α -アルコキシメチレンカルボニル化合物や α -アルコキシイミノカルボニル化合物を製造するためには、例えば、 α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物や α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物の水酸基を O -アルキル化することが考えられる。

【0004】

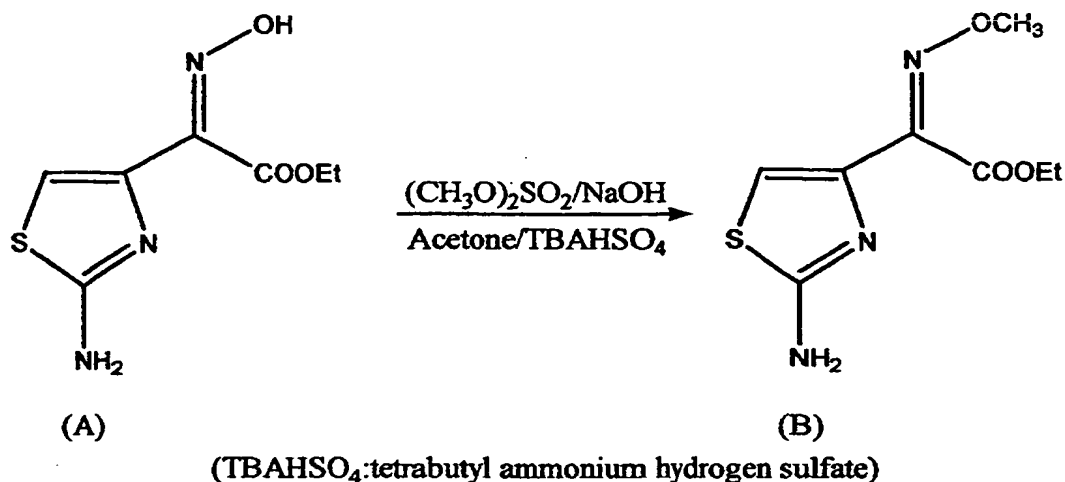
しかしながら、後述するように、通常の場合でアルキル化を行う場合には、 E 異性体及び Z 異性体の混合物が得られ、 E 異性体又は Z 異性体のどちらかを立体選択的に得ることは困難であった。

【0005】

本発明に関連するものとして、例えば、USP.4, 503, 234号公報には、下記に示すように、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(syn)-ヒドロキシイミノ酢酸エステル(A)を、相間移動触媒の存在下に、0~5℃で、ジメチル硫酸及び水酸化ナトリウムを作用させることにより、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(syn)-メトキシイミノ酢酸エステル(B)が得られる旨が記載されている。

【 0 0 0 6 】

【 化 9 】



【 0 0 0 7 】

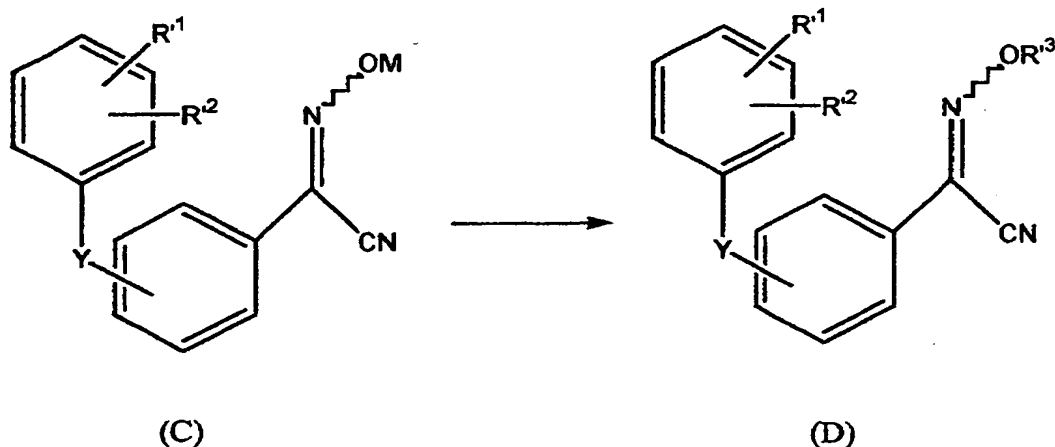
この反応は、 α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物である化合物(A)を、立体配置を保持したままでメチル化を行うことにより、 α -メトキシイミノカルボニル化合物(B)が得られるというものである。

【 0 0 0 8 】

また、特開平 7-70043 号公報には、下記に示すように α -ヒドロキシイミノフェニルアセトニトリル誘導体 (C) のアルカリ金属塩に、ジアルキル硫酸を反応させることにより、一般式 (D) で表される α -アルコキシイミノフェニルアセトニトリル誘導体 that 得られる旨が記載されている。

【 0 0 0 9 】

【化 10】



【0010】

前記一般式 (C) 及び (D) で表される化合物には、C=N 結合に基づく E 及び Z 異性体が存在しうる。しかしながら、この文献には、E 異性体又は Z 異性体のいずれかを立体選択的に製造することができる旨の記載はない。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、 α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物又は α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物を O-アルキル化することにより、 α -アルコキシメチレンカルボニル化合物又は α -アルコキシイミノカルボニル化合物の E 異性体、又は Z 異性体のいずれかを立体選択的に製造する方法を提供することを目的とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】

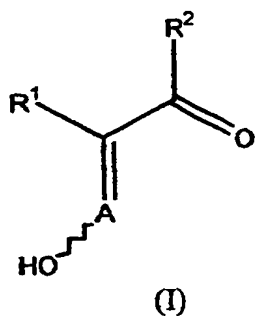
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、 α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物又は α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物を O-アルキル化する際に、特定の塩基及び/又は特定の反応条件を選択することにより、 α -アルコキシメチレンカルボニル化合物又は α -アルコキシイミノカルボニル化合物が高選択的に得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】

即ち、本発明は、第 1 に、一般式 (I)

【0014】

【化 1 1】



【0015】

〔式中、 R^1 は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。〕

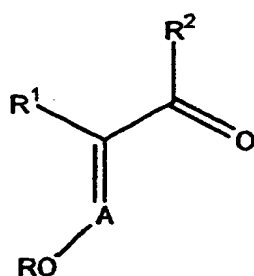
【0016】

R^2 は、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～8 のシクロアルキル基、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、アミノ基、 NHr^1 (r^1 は、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、 Nr^2r^3 (r^2 及び r^3 はそれぞれ独立して、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表し、 R^1 、 R^2 は一緒になって結合して環を形成してもよい。A は CH 又は N を表す。〕

で表される化合物を O-アルキル化する工程を有する、一般式 (I I - 1)

【0017】

【化 1 2】



(II-1)

【0 0 1 8】

(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表し、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

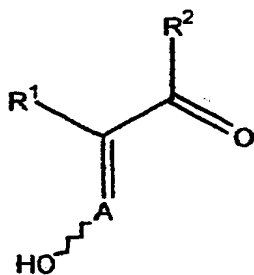
前記一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水の二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及び塩基としてリチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の存在下に、水溶液中における塩基濃度を10重量%以下に保持しながら、前記一般式(I)で表される化合物にアルキル化剤を作用させる工程を有する、前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法を提供する。

【0 0 1 9】

また本発明は、第2に、一般式(I)

【0 0 2 0】

【化 1 3】



(I)

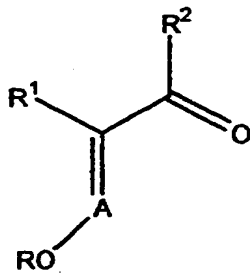
【0021】

(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する一般式 (I I - 1)

【0022】

【化14】



(II-1)

【0023】

(式中、 R^1 、 R^2 、A及びRは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

前記一般式 (I) で表される化合物をO-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含む有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中に、リチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の水溶液と、前記一般式 (I) で表される化合物の有機溶媒溶液とを同時に滴下する工程を有する前記一般式 (I I - 1) で表される化合物の製造方法を提供する。

【0024】

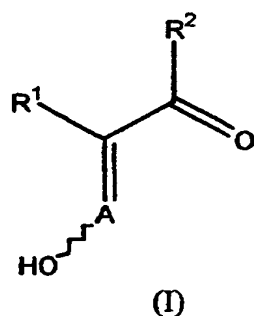
前記第2の発明においては、好ましくは水層中における塩基濃度を10重量%以下に保持しながら、より好ましくは水層中の塩基濃度を6重量%以下に保持しながら、前記一般式 (I) で表される化合物のO-アルキル化反応を行うのが好ましい。

【0025】

さらに本発明は、第3に、一般式 (I)

【0026】

【化 1 5】



【0 0 2 7】

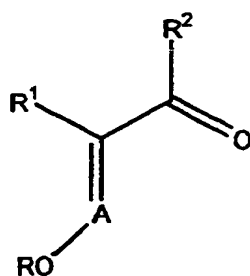
〔式中、 R^1 は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。〕

【0 0 2 8】

R^2 は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、水酸基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、アミノ基、 NHr^1 (r^1 は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、 Nr^2r^3 (r^2 及び r^3 はそれぞれ独立して、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表し、 R^1 、 R^2 は一緒になって結合して環を形成してもよい。 A はCH又はNを表す。〕
で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する、一般式 (I I - 1)

【0 0 2 9】

【化 1 6】



(II-1)

【0 0 3 0】

(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表し、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)で表される化合物の製造方法であって、前記一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含有する有機溶媒及び水の二層系混合溶媒中に、前記一般式(I)で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩の水溶液を滴下する工程を有する、前記一般式(II-1)で表される化合物の製造方法を提供する。

【0 0 3 1】

前記第1～第3の発明においては、水層中の、前記一般式(I)で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩濃度を10重量%以下に保持しながら前記一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化する工程であるのが好ましい。

【0 0 3 2】

前記第1～第3の発明においては、前記相間移動触媒として、4級アンモニウム塩を用いるのが好ましく、4級アンモニウムヒドロキサイドを用いるのがより好ましい。

【0 0 3 3】

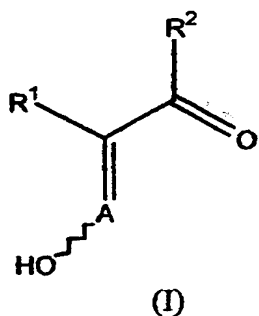
前記第1～第3の発明においては、塩基として、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを用いるのが好ましい。

【0 0 3 4】

更にまた、本発明は第4に、一般式(I)

【 0 0 3 5 】

【 化 1 7 】



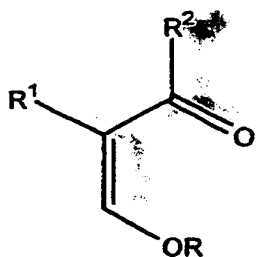
【 0 0 3 6 】

(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物をO-アルキル化させることにより、一般式 (I I - 2)

【 0 0 3 7 】

【 化 1 8 】



【 0 0 3 8 】

(式中、 R^1 、 R^2 、A及びRは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、前記一般式 (I) で表される化合物をO-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及び水酸化リチウム又は炭酸リチウムの存在下に、前記一般式 (I) で表される化合物にアルキル化剤を作用させる工程を有する、前記一般式 (I I - 2) で表される化合物の製造方法を提供する。

【 0 0 3 9 】

前記第4の発明においては、水層中の水酸化リチウム又は炭酸リチウムの濃度

が5重量%以上に保持しながら、前記一般式 (I) で表される化合物をO-アルキル化するのが好ましい。

【0040】

第1の発明によれば、一般式 (II-1) で表される化合物を高立体選択的に製造することができる。

【0041】

また、第4の発明によれば、一般式 (II-2) で表される化合物を高立体選択的に製造することができる。

【0042】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の実施の形態を説明する。

(1) 原料化合物 (I)

本発明においては、前記一般式 (I) で表される α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物 ($A=CH$)、又は α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物 ($A=N$)を原料化合物として用いる。

【0043】

前記一般式 (I) で表される化合物において、 R^1 は、それぞれ独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、ウンデシル、セチル、ラウリル基等の直鎖又は分枝の（置換基を有していてもよい）アルキル基、

【0044】

シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の（置換基を有していてもよい）シクロアルキル基、

ベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよいフェニル基、又は、ヘテロ環の任意の位置に置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。

【0045】

また、前記置換基を有してもよい（アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はヘテロ環基）は、同一又は相異なる複数の置換基で置換されてもよい。

【 0 0 4 6 】

かかる置換基としては、例えば、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子、
メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ノニル、デシル基等のアルキル基、
フェノキシ、トリルオキシ基等のアリールオキシ基、
メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等のアルコキシ基、
ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、4-クロロベンジルオキシメチル、3-メチルベンジルオキシメチル、2, 4-ジメトキシベンジルオキシメチル基等の置換基を有していてもよいベンジルオキシアルキル基、
メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、t-ブチルチオ基等のアルキルチオ基、
メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、
メチルスルフェニル、エチルスルフェニル、プロピルスルフェニル、ブチルスルフェニル基等のアルキルスルフェニル基、
メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル基等のアルキルスルホニル基、

【 0 0 4 7 】

メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル基等のアルコキシアルキル基
フェノキシメチル、フェノキシエチル、トリルオキシメチル、トリルオキシエチル基等の置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基、
ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、ピリミジルオキシメチル基等の置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシアルキル基、

【 0 0 4 8 】

メチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、エチルチオメチル、2-エチルチオエチル、3-エチルチオプロピル基等のアルキルチオアルキル

ル基

フェニルチオメチル、フェニルチオエチル、トリルチオオメチル、トリルチオエチル基等の置換基を有していてもよいアリールチオアルキル基、

ピリジルチオメチル、ピリジルチオエチル、ピリミジルチオメチル基等の置換基を有していてもよいヘテロチオアルキル基、

【0049】

シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基、
フェニル、4-クロロフェニル、2-メチルフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3-ブロロモフェニル、3-ニトロフェニル、2, 4, 6-トルメチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基、

ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル基等のアルケニル基、
エチニル、プロピニル基等のアルキニル基、
ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、水酸基等を挙げることができる。

【0050】

かかる R^1 としては、より具体的には、クロロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基等のハロアルキル基、

メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル基等のアルコキシアルキル基、

メチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、メチルチオブチル、エチルチオメチル、エチルチオエチル、エチルチオプロピル、エチルチオブチル、プロピルチオメチル、プロピルチオエチル基等のアルキルチオアルキル基、

【0051】

メチルスルフェニルメチル、メチルスルフェニルエチル、メチルスルフェニルプロピル、メチルスルフェニルブチル、エチルスルフェニルメチル、エチルスルフェニルエチル、エチルスルフェニルプロピル、エチルスルフェニルブチル、ブ

ロピルスルフェニルメチル、プロピルスルフェニルエチル基等のアルキルスルフェニルアルキル基、

【 0 0 5 2 】

メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、メチルスルホニルプロピル、メチルスルホニルブチル、エチルスルホニルメチル、エチルスルホニルエチル、エチルスルホニルプロピル、エチルスルホニルブチル、プロピルスルホニルメチル、プロピルスルホニルエチル基等のアルキルスルホニルアルキル基、

メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルプロピル、プロポキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルエチル基等のアルコキシカルボニルアルキル基、

【 0 0 5 3 】

シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル基等のシクロアルキルアルキル基、

フェニルメチル、2-クロロフェニルメチル、3-ブロモフェニルメチル、2, 5-ジメチルフェニルメチル、3-ニトロフェニルメチル、2-フルオロ、エチルフェニルメチル、フェニルエチル、4-クロロフェニルデチル、3, 5-ジブロモフェニルエチル、フェニルプロピル基等の置換基を有していてもよいフェニルアルキル基、

2-フリルメチル、3-フリルメチル、2-フリルエチル、3-フリルエチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、

【 0 0 5 4 】

2-チアゾリルメチル、4-チアゾリルメチル、5-チアゾリルメチル、2-オキサゾリルメチル、4-オキサゾリルメチル、5-オキサゾリルメチル、

2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、5-ピリジルメチル、5-クロロ-2-ピリジルメチル、2-ピリジエチル、

2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル、5-イミダゾリルメチル等のヘテロ環基で置換されたアルキル基、

2-シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル基等のシアノアルキル基、
 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルエチル基等のナフチルアルキル基、

2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソプロペニル、クロチル基等のアルケニル基、

【0055】

2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル基等のアルキニル基、
 シクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、
 2-クロロシクロプロピル、ジクロロシクロプロピル、ジブromoシクロプロピル、
 シクロペンチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、
 メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル基等の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基

【0056】

フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、
 2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジブromoフェニル、
 3,4-ジフルオロフェニル、3-メチル-5-ニトロフェニル、2-フルオロ-6-クロロフェニル、
 2-エチルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、2-エトキシカルボニルフェニル、
 2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、2-クロロメチルフェニル、2-メトキシカルボニルメチルフェニル、

【0057】

2-エトキシカルボニルフェニル、2-ジメチルアミノカルボニルフェニル、
 2-メチルアミノカルボニルフェニル、3-エチルアミノカルボニルフェニル、
 2-フェニルメチルフェニル、2-シアノメチルフェニル、2-ニトロメチルフェニル、
 3-プロペニルフェニル、4-プロピニルフェニル、2-ジメトキシメチルフェニル、
 2-(2'-シンナミル)フェニル、2-(5'-フェノキシ)フェノキシフェニル、
 2-{[6'-(2"-シアノフェニル)ピリミジン-2'-イル]フェノキシ、

【0058】

2-(2-ピリジルオキシメチル)フェニル、2-(3'-ピリジルオキシメ

チルフェニル)、2-(4'-ピリジルオキシメチル)フェニル、2-[(5'-クロロピリジン-2'-イル)オキシメチル]フェニル、2-[(5'-トリフルオロメチルピリジン-2'-イル)オキシメチル]フェニル、2-(3'-ピリダジニルオキシメチル)フェニル、2-(4'-ピリダジニルオキシメチル)フェニル、2-[(5'-イソプロピル-ピリダジン-3'-イル)オキシメチル]フェニル、2-(4'-ピリミジルオキシメチル)フェニル、2-(2'-ピリミジルオキシメチル)フェニル、2-[(2'-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4'-イル)オキシメチル]フェニル基等の2-6員環ヘテロイルオキシメチルフェニル基、

【0059】

2-(2'-イミダゾリルオキシメチル)フェニル、2-(4'-イミダゾリルオキシメチル)フェニル、2-(5'-イミダゾリルオキシメチル)フェニル、2-(3'-ピラゾリルオキシメチル)フェニル、2-(4'-ピラゾリルオキシメチル)フェニル、2-(2'-オキサゾリルオキシメチル)フェニル、2-(4'-オキサゾリルオキシメチル)フェニル、2-(5'-オキサゾリルオキシメチル)フェニル、2-(3'-チアゾリルオキシメチル)フェニル、2-(4'-チアゾリルオキシメチル)フェニル、2-(5'-チアゾリルオキシメチル)フェニル、2-(3'-イソオキサゾリルオキシメチル)フェニル、2-(4'-イソオキサゾリルオキシメチル)フェニル、2-(5'-イソオキサゾリルオキシメチル)フェニル、2-(3'-イソチアゾリルオキシメチル)フェニル、2-(4'-イソチアゾリルオキシメチル)フェニル、2-(5'-イソチアゾリルオキシメチル)フェニル等の2-5員環ヘテロイルオキシメチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基、

【0060】

2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、4-

イソチアゾリル、5-イソチアゾリル等の5員環ヘテロ環基、

【0 0 6 1】

2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、2-ピラニル、3-ピラニル、4-ピラニル、5-ピラニル、2-チアニル、3-チアニル、4-チアニル、5-チアニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、3-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ジオキサニル、3-ジオキサニル、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-2-イル等の6員環ヘテロ環基を挙げることができる。

【0 0 6 2】

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6のアルキル基、

シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基、

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等の炭素数1~6のアルコキシ基、

水酸基、アミノ基、

メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、フェニルアミノ、4-クロロフェニルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ基等の NHr^1 で表される基、

ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジフェニルアミノ、ジ(4-クロロフェニル)アミノ、メチルエチルアミノ、メチルフェニルアミノ、アセチルメチルアミノ、ベンゾイルメチルアミノ基等の Nr^2r^3 で表される基、

【0 0 6 3】

ベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよいフェニル基、又はヘテロ環の任意の位置に置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。また、前記置換基を有してもよいフェニル基又はヘテロ環基は、同一又は相異なる複数の置換基で置換されてもよい。

【0064】

前記フェニル基又はヘテロ環基の置換基としては、前記 R^1 が置換基を有していてもよいフェニル基又はヘテロ環基の場合の当該置換基として例示したものを同様に例示することができる。

【0065】

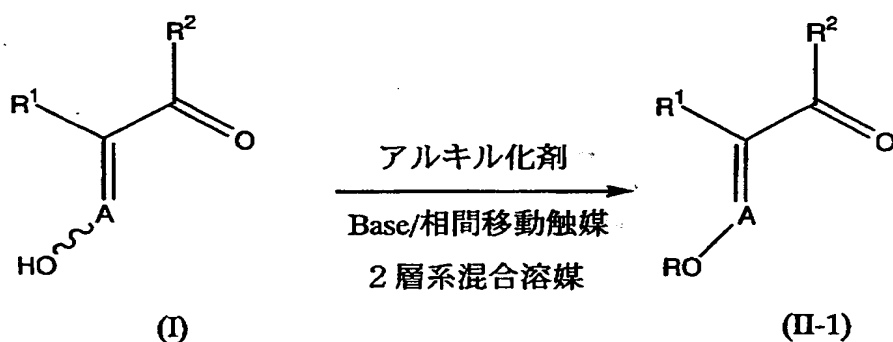
また、 R^1 と R^2 は一緒になって、3～6の飽和又は不飽和の炭素環、あるいは、環内に酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を有する5もしくは6員の飽和又は不飽和のヘテロ環を形成していてもよい。

【0066】

(2) 化合物(II-1)の製造

【0067】

【化19】



【0068】

一般式(II-1)で表される化合物は、有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中、相間移動触媒及び所定の塩基の存在下で、一般式(I)で表される化合物をO-アルキル化することにより製造することができる。

【0069】

前記一般式(II-1)において、 R^1 、 R^2 及びAは前記と同じ意味を表す。
Rは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6のアルキル基を表す。

【0070】

この反応は、有機溶媒と水との 2 層系混合溶媒で行うのが好ましい。有機溶媒としては、水と混ざり合わない溶媒であって、前記一般式 (I) を溶解させる溶媒が好ましい。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン等の脂肪族炭化水素、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、メチルセルソルブ等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類等が挙げられる。これらの有機溶媒の水との混合割合は、通常 1 : 100 ~ 100 : 1 の範囲内が好ましい。

【0071】

この反応においては、塩基として、リチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩を用いる。

【0072】

かかるアルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物及びアルカリ土類金属の炭酸塩としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等を用いることができる。

【0073】

上記反応においては、塩基の使用量は、前記一般式 (I) で表される化合物 1 モル当量に対し、1 ~ 2 モル当量程度が好ましい。

【0074】

この反応に用いられるアルキル化剤としては、一般式： $(RO)_2SO_2$ （ここで、R は前記と同じ意味を表す。）表されるアルキル硫酸や、一般式： $R-X$ （ここで、R 及び X は前記と同じ意味を表す。）で表されるハロゲン化アルキル等を挙げることができる。

【0075】

かかるアルキル化剤としては、より具体的には、例えば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の硫酸エステル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭素化エチル、ヨウ化プロピル、臭素化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭素化イソプロピル、ヨウ化ブチル、臭素化ブチル、*t*-ブチルブロマイド、1-ブロモペンタン、1-ブロモヘキサン等を挙げることができる。

【0076】

また、相間移動触媒としては、18-クラウン-6、アザクラウン、チアクラウン等のクラウンエーテル類、クリプタント、イオノフォア、

テトラブチルホスホニウムクロリド、テトラブチルホスホニウムブロマイド、ベンジルトリメチルホスホニウムクロリド、ベンジルトリメチルホスホニウムブロマイド等のホスホニウム塩、ベンジルトリアルキルアンモニウムハライド又はベンジルトリアルキルアンモニウムハイドロキサイド等の第四級アンモニウム塩を用いることができる。

【0077】

これらのうち、第四級アンモニウム塩を用いるのが好ましい。かかる第四級アンモニウム塩としては、例えばベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムブロミド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロサルファイド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムハイドロキサイド、テトラブチルアンモニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムブロミド、トリオクチルメチルアン

モニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムハイドロキサイド等を用いることができる。

【0078】

これらの内、ベンジルトリアルキルアンモニウムハイドロキサイド、テトラアルキルアンモニウムハイドロキサイドは、塩基及び相間移動触媒として用いることができるので特に好ましい。

【0079】

相間移動触媒の使用量は、前記一般式 (I) で表される化合物 1 モル当量に対し、0.001～10 モル当量程度が好ましい。反応は、 -10°C ～用いる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常数分～24 時間程度である。

【0080】

前記一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化する反応は、水層における塩基濃度が 10 重量%以下、より好ましくは 6 重量%以下、あるいは前記一般式 (I) で表される化合物の塩濃度を 10 重量%以下に制御しながら、有機溶媒と水からなる 2 層系混合溶媒中で行う。

【0081】

この反応は、例えば以下の (a)～(d) に示すいずれかの方法で行うことができる。

(a) 所定量の塩基 (及び相間移動触媒) の水溶液と、所定量の前記一般式 (I) で表される化合物 (及び相間移動触媒) の有機溶媒溶液とを混合し、攪拌しながら所定量のアルキル化剤を滴下する方法。

(b) 所定量の前記一般式 (I) で表される化合物及びアルキル化剤 (及び相間移動触媒) の有機溶媒中に、所定量の塩基 (及び相間移動触媒) の水溶液を滴下する方法。

(c) 所定量の相間移動触媒とアルキル化剤を含有する有機溶媒及び水からなる 2 層系混合溶媒中に、所定量の前記一般式 (I) で表される化合物の有機溶媒溶液と、所定量の塩基の水溶液とを同時に滴下する方法。

(d) 所定量の前記一般式 (I) で表される化合物の塩及び相間移動触媒の水溶

液中に、所定量のアルキル化剤の有機溶媒溶液を滴下する方法、

【0082】

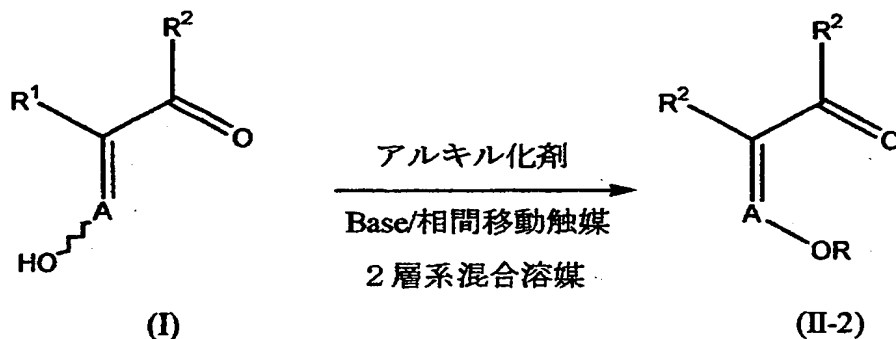
以上のように、用いる塩基の種類及び水層中の塩基濃度を制御することにより、一般式 (I I - 1) で表される (E) - アルコキシメチレンカルボニル化合物又は (E) - アルコキシイミノカルボニル化合物を高選択的に製造することができる。

【0083】

(3) 化合物 (I I - 2) の製造

【0084】

【化 2 0】



【0085】

一般式 (I I - 2) で表される化合物は、有機溶媒及び水からなる 2 層系混合溶媒中、相間移動触媒及び所定の塩基の存在下で、一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化することにより製造することができる。

【0086】

前記一般式 (I I - 2) において、 R^1 、 R^2 、A 及び R は前記と同じ意味を表す。

【0087】

この反応は、有機溶媒と水との 2 層系混合溶媒で行うのが好ましい。有機溶媒としては、水と混ざり合わない溶媒であって、前記一般式 (I) を溶解させる溶媒が好ましい。かかる有機溶媒としては、前記一般式 (I I - 1) を製造する際に用いられる溶媒として好ましいものとして列記したものを同様に使用すること

ができる。有機溶媒の水との混合割合は、通常 1 : 1 0 0 ~ 1 0 0 : 1 の範囲内が好ましい。

【 0 0 8 8 】

この反応においては、塩基として、水酸化リチウム又は炭酸リチウムを用いる。この反応においては、塩基の使用量は、前記一般式 (I) で表される化合物 1 モル当量に対し、1 ~ 2 モル当量程度が好ましい。

【 0 0 8 9 】

この反応に用いられるアルキル化剤としては、一般式： $(RO)_2SO_2$ （ここで、R は前記と同じ意味を表し、X は、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を表す。）表されるアルキル硫酸や、一般式： $R-X$ （ここで、R 及び X は前記と同じ意味を表す。）で表されるハロゲン化アルキル等を挙げることができる。

【 0 0 9 0 】

かかるアルキル化剤及び相間移動触媒としては、より具体的には、前記一般式 (I I - 1) を製造する際に用いることができるものとして例示したものと同様なものを用いることができる。アルキル化剤の使用量は、前記一般式 (I) で表される化合物 1 モル当量に対し、1 ~ 2 倍モル程度が好ましい。また、相間移動触媒の使用量は、前記一般式 (I) で表される化合物 1 モル当量に対し、0. 0 0 1 ~ 1 0 モル当量程度が好ましい。反応は、 $-10^{\circ}C$ ~ 用いる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常数分 ~ 2 4 時間程度である。

【 0 0 9 1 】

前記一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化する反応は、水層における塩基濃度を 5 重量% 以上に制御しながら、有機溶媒と水からなる 2 層系混合溶媒中で行う。

【 0 0 9 2 】

この反応は、例えば以下の (a) ~ (d) に示すいずれかの方法で行うことができる。

(a) 所定量の塩基（及び相間移動触媒）の水溶液と、所定量の前記一般式 (I) で表される化合物（及び相間移動触媒）の有機溶媒溶液とを混合し、攪拌しながら所定量のアルキル化剤を滴下する方法。

(b) 所定量の前記一般式 (I) で表される化合物及びアルキル化剤 (及び相間移動触媒) の有機溶媒中に、所定量の塩基 (及び相間移動触媒) の水溶液を滴下する方法。

(c) 所定量の相間移動触媒とアルキル化剤を含有する有機溶媒及び水からなる 2 層系混合溶媒中に、所定量の前記一般式 (I) で表される化合物の有機溶媒溶液と、所定量の塩基の水溶液とを同時に滴下する方法。

(d) 所定量の前記一般式 (I) で表される化合物の塩及び相間移動触媒の水溶液中に、所定量のアルキル化剤の有機溶媒溶液を滴下する方法。

【0093】

以上のようにして、用いる塩基の種類及び水層中の塩基濃度を制御することにより、一般式 (I I - 2) で表される (Z) - アルコキシメチレンカルボニル化合物又は (Z) - アルコキシイミノカルボニル化合物を高選択的に製造することができる。

【0094】

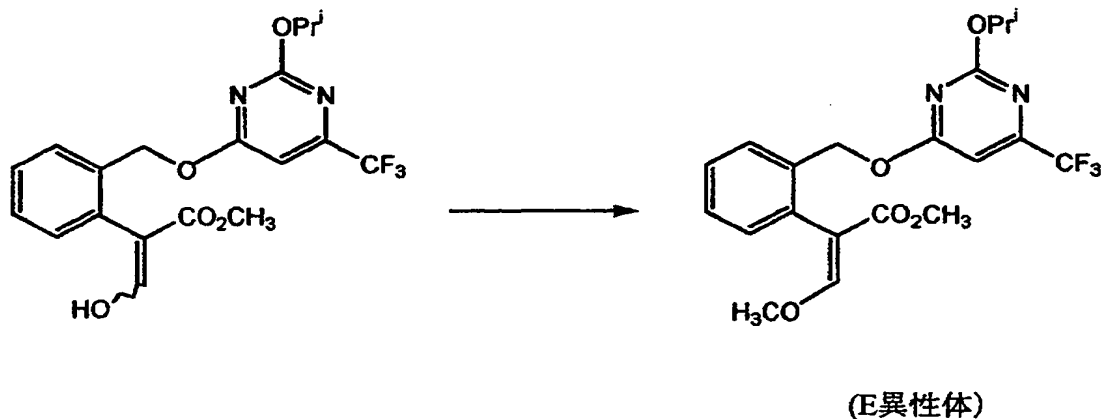
【実施例】

次に実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

【0095】

【化 2 1】



【0096】

2 - [2 - (2 - イソプロポキシ - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 -

イルオキシメチル) フェニル] - 3-オキソプロピオン酸メチルの 20.37% クロルベンゼン溶液 20.24 g に、ジメチル硫酸 1.51 g を加えた。次いで、テトラブチルアンモニウムハイドロキサイドの 40% 水溶液 8.43 g と 12.37 ml の水から調製した溶液を、14~16℃ で約 10 分間かけて滴下した。室温で 30 分間反応させた後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、原料のプロピオン酸エステルは完全に消費されていた。内温 50℃ で 1 時間攪拌することにより過剰のジメチル硫酸を分解させた後、有機層を分取した。有機層を 10 ml の水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥してクロルベンゼン溶液 28.6 g を得た。

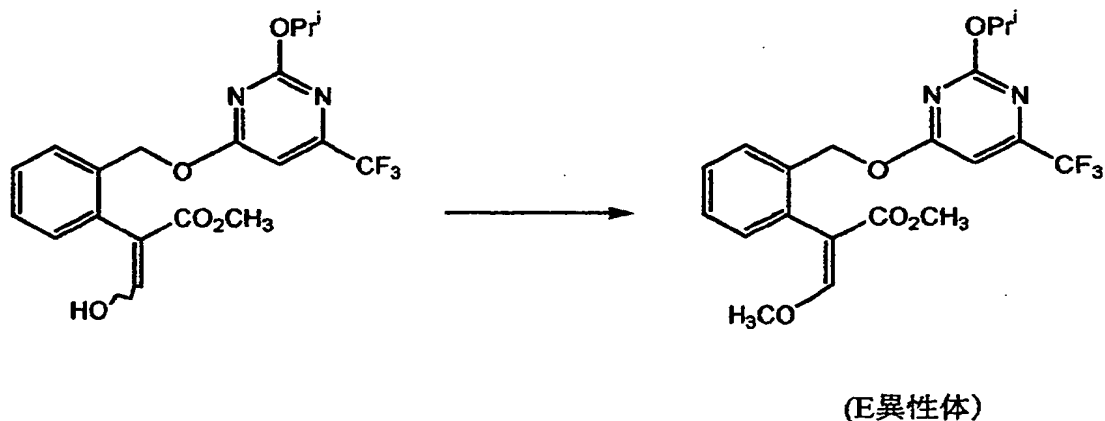
【0097】

このものを高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] - 3-(E)-メトキシプロペン酸メチルが 86.9%、異性体である (Z)-メトキシプロペン酸メチルが 0.6% の収率でそれぞれ得られたことがわかった。

実施例 2

【0098】

【化 22】



【0099】

2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] - 3-オキソプロピオン酸メチルの 20.37%

クロルベンゼン溶液 101.20 g に、塩化ベンジルトリブチルアンモニウムの 50% 水溶液 0.95 g、ジメチル硫酸 7.55 g を加え、さらに、5.85% の水酸化カリウム水溶液を 10 分間かけて滴下した。内温 15℃ で 4 時間、さらに室温で一晩反応させた。その後加熱を開始して、内温 50℃ で 1 時間攪拌することで過剰のジメチル硫酸を分解させた。有機層を分液して、更に 50 ml の水で洗浄・分液した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して 95.89 g のクロルベンゼン溶液を得た。

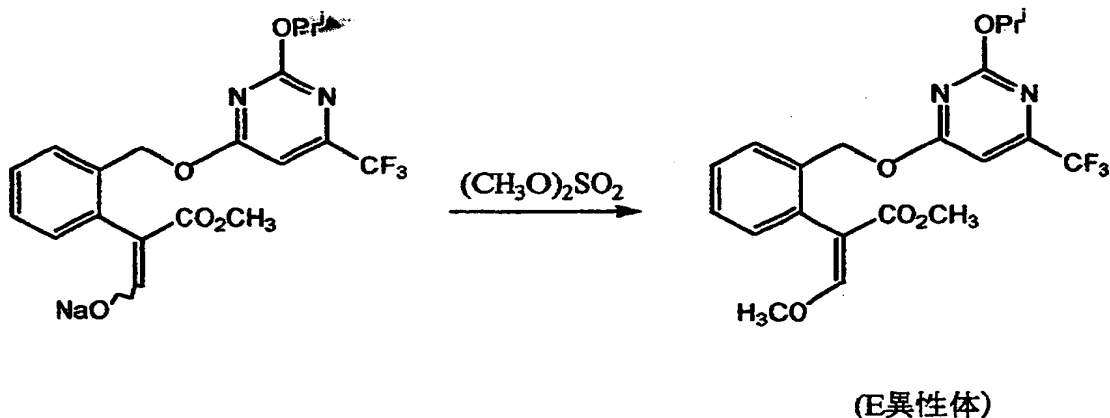
【0100】

このものの高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチルが 83.3%、及び異性体である (Z)-メトキシプロペン酸メチルが 1.98% の収率で得られたことがわかった。

実施例 3

【0101】

【化 23】



【0102】

モノクロルベンゼン 15 ml、水 15 ml、ジメチル硫酸 4.54 g 及びベンジルトリブチルアンモニウムクロリドの 50% 水溶液 0.57 g の混合液に、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸メチルの 28.56% クロ

ルベンゼン溶液 43.31 g と、水酸化ナトリウム 3.4% 水溶液 46.4 g とを 10~15℃ で 1 時間かけて滴下した。15℃ で 30 分反応後、内温を 50℃ に上昇させてさらに 1 時間攪拌した。有機層を分取して更に 30 ml の水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0103】

得られた有機層を高速液体クロマトグラフィーにより分析した結果、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチル及びその異性体である(Z)-メトキシプロペン酸メチルが、95.7:0.7 の比で生成していることがわかった。有機層を減圧下で濃縮して、得られた残渣をメタノール 40 ml 及び水 10 ml から再結晶することにより、純粋な 2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチルを 10.77 g 得た。収率 87.5%

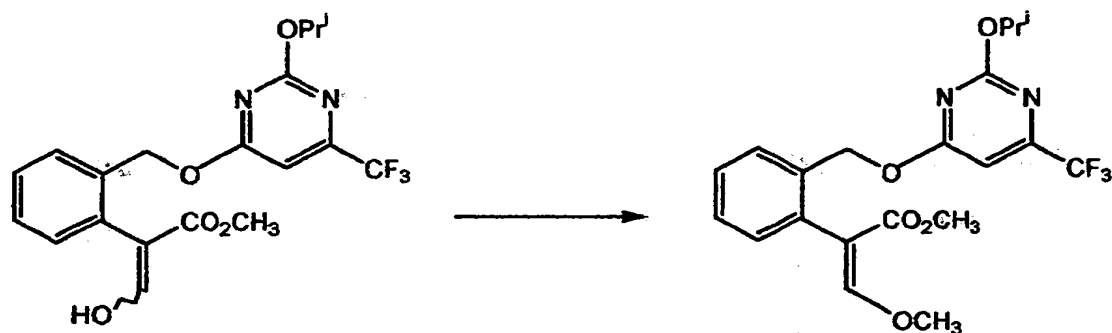
【0104】

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (d, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.20 (dd, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 4H), 7.45 (s, 1H)

実施例 4

【0105】

【化 24】



(Z異性体)

【0106】

2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル〕-3-オキソプロピオン酸メチル 591.8 g を 2200 ml のベンゼンに溶解し、ジメチル硫酸 225.5 g 及び塩化ベンジルトリブチルアンモニウム 13.94 g を順次加えた。ここへ、10%水酸化リチウム水溶液 510.28 g を 25℃で滴下した。滴下終了後、更に 25℃で一晩撹拌した。

【0107】

得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、原料のオキソプロピオン酸エステルは完全に消費されていた。又、生成物は 2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル〕-3-(Z)-メトキシプロペン酸メチルが 80.4、(E)-メトキシプロペン酸メチル体が 18.2 の割合であった。有機層を分液して、更に 1500 ml の水、次いで飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して粗結晶 641.1 g を得た。これを n-ヘキサン 3200 ml、酢酸エチル 320 ml の混合液を用いて 2 回再結晶して、純粋な 2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル〕-3-(Z)-メトキシプロペン酸メチル 395.6 g を得た。

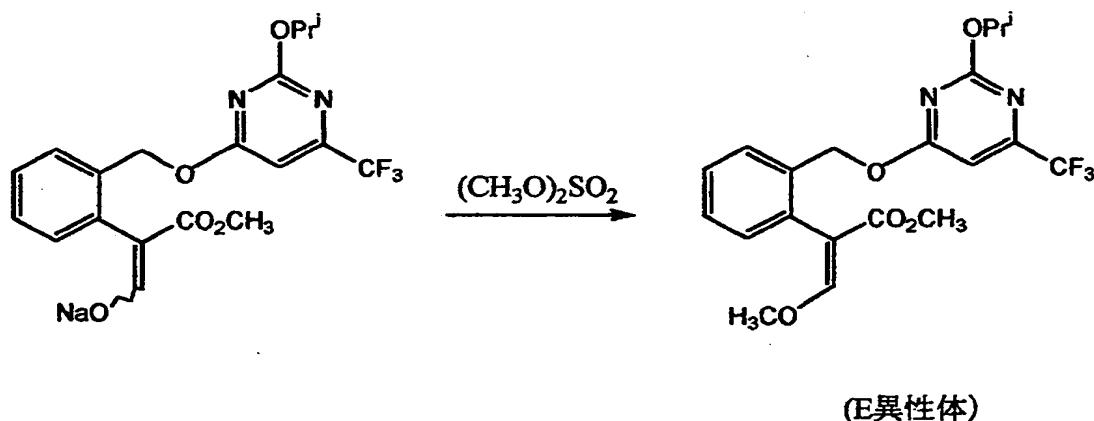
【0108】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (d, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.28 (m, 1H), 5.37 (dd, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 4H)

実施例 5

【0109】

【化 25】



【0110】

2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル〕-3-オキソプロピオン酸メチルの24.74%のモノクロロベンゼン溶液50.0gに、25%水酸化ナトリウム水溶液6.24gを5分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに30分間攪拌して、2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル〕-3-オキソプロピオン酸メチルのO-ナトリウム塩を調製した(これを「P-Na液」という。)

【0111】

一方、水56.2mlとモノクロロルベンゼン30mlの混合溶媒中に、ジメチル硫酸4.54g及びベンジルトリブチルアンモニウムクロリド0.57gを順次加えた溶液を調製した。

【0112】

この混合溶液中に、先に調製したP-Na液を、温度8℃～12℃で、1時間

かけて滴下した。滴下終了後、さらにこの混合物の攪拌を続け、得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、原料のオキソプロピオン酸エステルは完全に消費されていた。又、生成物は 2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチル:(Z)-メトキシプロペン酸メチル体が 235:1 の割合であった。

【0113】

反応混合物から有機層を分液して、有機溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール 50 ml、水 9 ml の混合液を用いて再結晶して、純粋な 2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチル 8.8 g を得た。収率: 75.4%

【0114】

【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば、一般式 (I) で表される化合物を O-アルキル化することにより、一般式 (II-1) 又は一般式 (II-2) で表される化合物を、高立体選択的かつ工業的に有利に作り分けることができる。

【0115】

特に本発明の製造方法は、例えば、特表平 10-508860 号公報記載の農園芸用殺虫剤の製造に好ましく適用することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

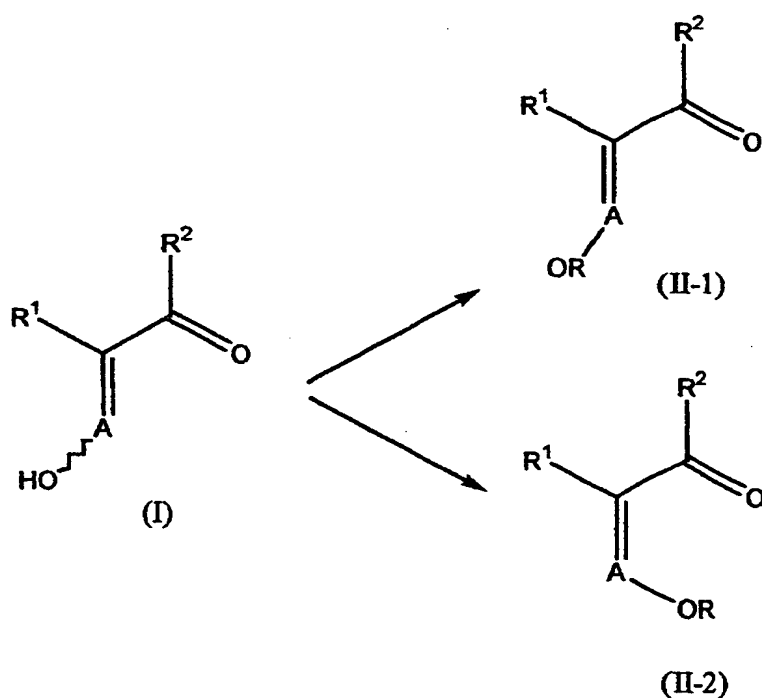
【課題】

α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物又は α -ヒドロキシイミノカルボニル化合物をO-アルキル化することにより、 α -アルコキシメチレンカルボニル化合物又は α -アルコキシイミノカルボニル化合物のE異性体又はZ異性体のいずれかを立体選択的に製造する方法を提供する。

【解決手段】

下記一般式(I)で表される化合物を、所定の塩基を用い、所定の塩基濃度でO-アルキル化する工程を有する、一般式(II-1)又は一般式(II-2)で表される化合物のいずれかを高選択的に製造する方法。

【化1】



〔式中、R¹は、置換基を有していてもよい（アルキル基、脂環式骨格を有する炭化水素基、フェニル基又はヘテロ環基）を表す。R²は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基等を表す。AはCH又Nを表す。〕

【選択図】 なし

特平 1 1 - 3 4 8 5

認定・付加情報

特許出願の番号	平成 11 年 特許願 第 3 4 8 5 6 4 号
受付番号	5 9 9 0 1 1 9 6 6 4 6
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 11 年 12 月 14 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年12月 8日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000004307]

1. 変更年月日 1990年 8月22日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都千代田区大手町2丁目2番1号
氏 名 日本曹達株式会社